

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 99/7054



REC'D	27.11.1998
WIPO	PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Bescheinigung****091787860**

Herr Hassan Jomaa in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen"

am 22. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 K, A 01 N und C 07 F der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 2. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 43 222.4

Hoiß



M 09.11.90

(15532)

Hassan Jomaa, Gießen

15314

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen und ihren Salzen, Estern und Amiden zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate und Phosphinsäurederivate.

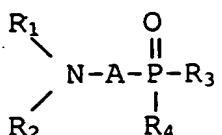
Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe

zeigt sowohl eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, bestimmte Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten als auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



(I)

in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenrest, einem Alkenylenrest und einem Hydroxyalkylenrest besteht,

R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsub-

stituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen besteht, R₄ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX₄ besteht,

wobei X₄ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (II) haben:



PTOS 11.99

entsprechen, wobei

X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;

R_2 , R_3 , R_4 und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Besonders bevorzugt ist A eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen, die das Stickstoffatom mit dem Phosphoratom verbindet.

Die dreigliedrige Kette kann substituiert sein.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (II) bevorzugt, für die R_2 = Acyl, insbesondere ein Acetyl, R_3 = Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, R_4 = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder OX_4 mit X_4 = Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, X_1 = H und A = Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen ist. Besonders gute Ergebnisse werden mit R_2 = Formyl oder Acetyl und A = Propylen, Propenyl oder Hydroxypropylen erzielt.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfinsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

100.1.99

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy

(z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Aryl aminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy carbonyl, Naphthyl-oxy carbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

H 7 - 0 8 . 1 . 0 9

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und der gleichen.

17.09.11.09

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffen, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkinyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkinylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel

-(C_nH_{2n}) -

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

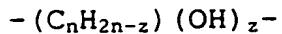
Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

-(C_nH_{2n-2}) -

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenyl, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen. Die Wasserstoffatome können durch andere

Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigtkettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Vorzugsweise kann der Rest X₄ so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (II) zählen Alkyester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester,

Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolylester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt ist X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethyleniamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethyleniaminsalz, N,N'-Dibenzylethyleniaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) oder (II) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) oder (II) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthalten-

de oder chirale Gruppen R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₄ oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malaria prophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung *Actinomyces*,

Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotubercu-*

losis,

Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*,

Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*,

Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*,

Bakterien der Art *Erysipelothrix rhusiopathiae*,

Bakterien der Gattung *Clostridium*,

Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*,

Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*,

Bakterien der Gattung *Brucella*,

Bakterien der Gattung *Bordetella*,

Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*,

Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*,

Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*,

Bakterien der Gattung *Actinobacillus*,

Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung *Legionella*,

Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae,

Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus* und

Bakterien der Gattung *Dermatophilus*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre

Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufes bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararauschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombination mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protonamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,

15 - 100. 1. 00
Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Caprivirus, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,

Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,

Caliciviridae: Hepatitis-E-Viren,

Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,

Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rumbellavirus,

Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,

Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,

Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,

Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus,

Coronaviridae: Coronaviren,

Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus,

Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,

Retroviridae: Retroviren, alle HTLViren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HIViren,

Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,

Slow-virus-Infektionen, Prionen,

Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

16 - 10011.00

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humarer Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Eppstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Eppstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatzelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteritis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung

der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I) und (II) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malaria prophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X₄ gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterien Wachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden wir dann die entsprechenden Modelle anwenden.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Messsystemen zeigen, weiter in in vivo Modellen weiter untersucht.

Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle

10.11.89

Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmit tel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar,

Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kie-

selsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

17.22 - 109 11.00

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimyktoischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter

<http://www.customs.treas.gov/import/rulings/harmoniz/hrml29.html> im Internet mitaufgeführt.

Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbac-tam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomyxin, Makrolide, Erythromycin, Cla-

rithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spi-
ramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure,
Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristi-
namycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantago-
nisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Dia-
minopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofu-
rantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin,
Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin,
Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimyk-
bakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambu-
tol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Te-
rizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Ty-
rothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupi-
rocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymi-
din, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin,
Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone,
Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene,
Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septi-
schen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Flucona-
zol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Eco-
nazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseo-
fulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin,
Amorolfin, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone,
Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine,
Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Ben-
zonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide,
Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproqua-
nil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoli-
ne, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norflox-
acin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisi-
nin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Sura-
min, Melarsoprol, Nifurtmox, Stibogluconat-Natrium, Pentami-
din, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol,
Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarba-
mazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Pipera-

H-24 709 11.99

zin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfa-doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Te-tracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarba-zin, Piperazin, Pyrvinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensions für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfundungsgemäß verwendeten Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

1709.11.90

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

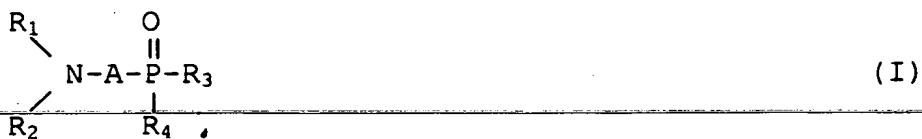
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

H-16 - 108 11.99

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem

Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenrest, einem Alkenylenrest und einem Hydroxyalkylenrest besteht,

R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl,

- 27 -

substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen besteht,

R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_4 besteht,

wobei X_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylenediamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

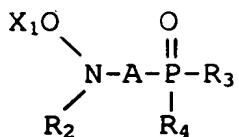
und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfundungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen,

zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Parasiten, Pilze, Viren und Bakterien, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesonde-

re der Gattung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*, Bakterien der Familie *Actinomycetaceae*, insbesondere der Gattung *Actinomyces*, Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*, Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*, Bakterien der Familie *Chlamydiaceae*, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*, Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*, Bakterien der Art *Erysipelothrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung *Clostridium*, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus* besteht, und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)

1709.11.99



(II)

entsprechen, wobei

X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;

| R_2 , R_3 , R_4 und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verwendung nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R_2 ein Acylrest, insbesondere ein Acetylrest, ist,
 R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl besteht,
 R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl und OX_4 besteht,
 X_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht,
 X_1 eine Hydroxygruppe ist,
und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen besteht.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß A zwischen dem Phosphoratom und dem Stickstoffatom eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen bildet.
5. Verwendung nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß

X₄ Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, besteht.

-
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest sind, wobei R₂ vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und A vorzugsweise durch Propylen, Propenylen und Hydroxypropylen gebildet werden.
 7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
 8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Infektionen verursacht durch Bakterien, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes besteht.
 9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Infektionen,

die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (so- genannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Caprivirus, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovi-

rus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTLV-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbase, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in einem pharmazeutischen Mittel, das einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff aufweist.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel außerdem eines oder mehrere Bestandteile der Gruppe aufweist, die aus Sulfonamid, Sulfa-doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinum, Metrifonat, Oxamni-

1709.1.99

quin, Bithionol und Suramin besteht.

14. Verwendung nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxy penicilline, Isoxazolyl penicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxy penicillin, Ticarcillin, ~~Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomyxin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol,~~

Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azi-dothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfin, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofan-trin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Dia-minopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtmox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Die-thylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat besteht.

PT 09.01.99

Zusammenfassung

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.